

Prognostyczne znaczenie ujemnego wyniku echokardiograficznej próby dobutaminowej w warunkach submaksymalnego obciążenia — badanie z 3-letnią obserwacją

Salil J. Patel¹, Ajay Srivastava¹, Natesh Lingam¹,
Gordon Jacobsen² i Karthik Ananthasubramaniam¹

¹Heart and Vascular Institute, Henry Ford Hospital, K-14, Detroit, Michigan, USA

²Department of Biostatistics and Research Epidemiology, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 237–244

Streszczenie

Wstęp: Celem badania była ocena wartości predykcyjnej ujemnego wyniku echokardiograficznej próby dobutaminowej w warunkach submaksymalnego obciążenia (NsubDSE) w odniesieniu do występowania poważnych incydentów sercowych.

Metody i wyniki: Analizie poddano pacjentów z ujemnym wynikiem echokardiograficznej próby dobutaminowej należących do dwóch grup wyróżnionych w zależności od przewidywanej maksymalnej częstości rytmu serca (PMHR) (< 85% oraz ≥ 85% PMHR), w których oceniano występowanie poważnych niepożądanych incydentów sercowych w ciągu 3 lat. Spośród 756 pacjentów z ujemnym wynikiem echokardiograficznej próby dobutaminowej u 415 chorych wartość PMHR wyniosła 85% lub więcej. W obu grupach stwierdzono podobny odsetek osób z frakcją wyrzutową powyżej 50% (80,6% vs. 81,9%; $p = 0,66$). Grupa z NsubDSE charakteryzowała się większą częstością stosowania leków hamujących przewodzenie przez łącze przedsionkowo-komorowe (58,7% vs. 39,9%; $p < 0,0001$) oraz większą częstością występowania cukrzycy (38,7% vs. 27,6%; $p = 0,001$). Analiza Kaplana-Meiera nie wykazała różnic przeżycia bez zgonu sercowego (98% vs. 98%; $p = 0,88$), zawału serca niezakończony zgonem (94% vs. 94%; $p = 0,85$) lub wszystkich poważnych incydentów sercowych (81% vs. 78%; $p = 0,24$). Czynniki predykcyjnymi incydentów sercowych w analizie wielozmiennej były cukrzyca i zachowana frakcja wyrzutowa ($p = 0,005$).

Wnioski: W niniejszym badaniu osiągnięcie NsubDSE wiązało się z korzystnym rokowaniem. Uzyskiwano je częściej u chorych na cukrzycę, ale w tej grupie częściej występowały też incydenty sercowe pomimo zachowanej frakcji wyrzutowej. U osób z tej grupy dużego ryzyka

Artykuł redakcyjny — str. 363

Adres do korespondencji: Karthik Ananthasubramaniam, MD, FACC, FASE, FASNC, Henry Ford Hospital, Heart and Vascular Institute, K-14, 2799 West Grand Blvd, Detroit, MI 48202, USA, tel. 313 916 2721, faks 313 916 1249, e-mail: kananth1@hfhs.org

Tłumaczenie: Dr med. Piotr Jędrusik

wskazana jest więc dalsza diagnostyka choroby wieńcowej. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 422–431)

Słowa kluczowe: echokardiograficzna próba dobutaminowa, docelowa częstość rytmu serca, rokowanie, produkt podwójny, beta-adrenolityki

Wstęp

Echokardiograficzna próba dobutaminowa (DSE, *dobutamine stress echocardiography*) odgrywa istotną rolę jako bezpieczna, praktycznie możliwa i dokładna metoda wykrywania niedokrwienia mięśnia sercowego oraz oceny rokowania u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby wieńcowej, zwłaszcza w przypadku ograniczonej tolerancji wysiłku fizycznego przez chorego [1–3]. Niekorzystne rokowanie związane z niewydolnością chronotropową podczas próby wysiłkowej zostało dobrze udokumentowane [4], natomiast uzyskano niejednoznaczne dane na temat wartości prognostycznej ujemnego wyniku DSE w warunkach submaksymalnego obciążenia (NsubDSE, *negative submaximal dobutamine stress echocardiography*), zdefiniowanego jako osiągnięcie mniej niż 85% przewidywanej maksymalnej częstości rytmu serca (PMHR, *predicted maximal heart rate*). Wyniki niektórych badań wskazywały, że u pacjentów z NsubDSE rokowanie jest niekorzystne, podobnie jak w wybranych populacjach osób z dającym się wywołać niedokrwieniem [5, 6]. W innych badaniach stwierdzano natomiast, że u chorych z NsubDSE poddawanych poważnej operacji niekardiologicznej, rokowanie krótkoterminowe jest doskonałe (roczna częstość występowania incydentów < 1–2%) i podobne do rokowania u pacjentów z ujemnym wynikiem DSE po osiągnięciu maksymalnego obciążenia (NmaxDSE, *negative maximal dobutamine stress echocardiography*), jeżeli nie występują zaburzenia czynności skurczowej w spoczynku [7]. Ponieważ z opublikowanych badań, w których oceniano odległe znaczenie prognostyczne NsubDSE, na ogół wyłączano osoby otrzymujące beta-adrenolityki [6] albo w takich badaniach oceniano wybrane populacje dużego ryzyka [6], nieznane pozostają prognostyczne implikacje NsubDSE w nieselekcjonowanej populacji pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki lub leki z grupy antagonistów wapnia, które zwalniają czynność komórek. Ponadto, mimo że uważa się, iż iloczyn skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca (produkt podwójny) jest nieistotnym parametrem podczas DSE, nie są znane badania, w których uwzględniono by tę kwestię u pacjentów

z NsubDSE. Nie jest zatem jasne, czy ten parametr ma odmienne znaczenie w tej podgrupie osób. Z tego powodu autorzy niniejszej pracy podjęli się określenia wartości prognostycznej NsubDSE i ustalenia wyników leczenia u takich chorych w nieselekcjonowanej populacji.

Metody

Badana populacja

Niniejsze badanie przeprowadzono w dużym ośrodku trzeciego stopnia referencyjności w nieselekcjonowanej populacji pacjentów, obejmującej chorych leczonych beta-adrenolitykami i antagonistami wapnia. Dokonano przesiewowej retrospektywnej oceny kolejnych osób poddanych DSE w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 1999 roku. Z analizy wyłączono pacjentów z dodatnim wynikiem DSE, chorych w wieku poniżej 18 lat, kobiety w ciąży, osoby z zaburzeniami psychicznymi oraz pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na udział w projekcie. Chorych, u których przeprowadzono bardzo wczesną rewaskularyzację (przed upływem 2 miesięcy), po negatywnym wyniku DSE także wyłączono z analizy, ponieważ w tych przypadkach podejrzenie kliniczne i/lub wyniki dodatkowych badań prawdopodobnie wpłynęły na decyzję o wykonaniu koronarografii. Ponadto, interwencja spowodowała wczesną zmianę wyników leczenia u tych osób, uniemożliwiając w ten sposób ocenę długoterminowego rokowania związanego z NsubDSE w tej podgrupie. U pacjentów, u których wystąpił więcej niż 1 incydent, uwzględniono tylko dane odnoszące się do pierwszego incydentu. Po zastosowaniu kryteriów wyłączenia z grupy poddanej początkowej przesiewowej ocenie pozostało 756 osób z ujemnym wynikiem DSE. Badanie zostało zaakceptowane przez *Henry Ford Hospital Institutional Review Board* (Detroit, Michigan, USA) i przeprowadzone zgodnie z przyjętymi standardami etycznymi.

Protokół echokardiograficznej próby dobutaminowej

Obrazy echokardiograficzne rejestrowano na początku obserwacji oraz po każdym zwiększeniu dawki dobutaminy w projekcji przymostkowej w osi

dłuższej i krótkiej oraz w projekcji koniuszkowej czterojamowej, dwujamowej i w osi długiej. Obrazy zapisywano cyfrowo na początku obserwacji oraz podczas podawania małej, pośredniej i dużej dawki dobutaminy w celu ich wyświetlenia i analizy w formacie ekranu podzielonego na cztery części. Rejestrowano również obrazy w okresie po zaprzestaniu podawania dobutaminy, które zapisywano na taśmie magnetowidowej. W przypadku suboptymalnej jakości obrazów cyfrowych oceniano i interpretowano obrazy zapisane na taśmie. Na początku obserwacji oraz w każdej fazie badania rejestrowano częstość rytmu serca, ciśnienie tętnicze oraz 12-odprowadzeniowy zapis elektrokardiograficzny. Podawanie dobutaminy rozpoczynano od dawki 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, którą zwiększano w odstępach 3-minutowych do dawki 20, 30 i maksymalnie 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Zgodnie z protokołem przyjętym w pracowni echokardiograficznej, w której pracują autorzy niniejszej pracy, podaje się atropinę (w dawce 0,2 mg co minutę do łącznej dawki 2 mg, przestrzegając standardowych środków ostrożności i przeciwwskazań), jeżeli po 3 minutach wlewu dobutaminy z prędkością 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nie osiągnięto co najmniej 85% PMHR bądź też bezwzględnej częstości rytmu serca wynoszącej 100 uderzeń na minutę lub więcej. Próbę przerywano w momencie ukończenia protokołu lub wystąpienia istotnych niedokrwiennych zmian odcinka ST, nietolerowanych objawów klinicznych, częstoskurczu komorowego, objawowego spadku ciśnienia tętniczego (lub spadku ciśnienia skurczowego < 90 mm Hg) bądź znacznego wzrostu ciśnienia (> 220/110 mm Hg). Prawidłowy (ujemny) wynik DSE zdefiniowano jako prawidłową odpowiedź skurczową na dobutaminę niezależnie od spoczynkowych zaburzeń czynności skurczowej. Ujemny wynik DSE w warunkach submaksymalnego obciążenia zdefiniowano jako nieosiągnięcie co najmniej 85% PMHR, ale stwierdzenie prawidłowej segmentalnej odpowiedzi skurczowej na dobutaminę niezależnie od występowania lub braku spoczynkowych zaburzeń czynności skurczowej. Wizualnej oceny czynności skurczowej dokonywano, określając ją jako prawidłową, hipokinezę, akinezę lub dyskinezę. Opisując czynność skurczową lewej komory, posługiwano się standardowym podziałem na 16 segmentów według Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (ASE, *American Society of Echocardiography*). Frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) szacowano na podstawie oceny wizualnej, przyjmując za wartość prawidłową co najmniej 50%.

Elektrokardiogram (EKG) opisywano jako wykazujący cechy niedokrwienia w przypadku pozio-

mego lub skośnego w dół obniżenia odcinka ST o 1 mm lub więcej w odległości 80 ms od punktu J, a także uniesienia odcinka ST o co najmniej 1 mm w odprowadzeniach bez patologicznego załamka Q w spoczynku. U pacjentów z dodatnim wynikiem obciążeniowej oceny EKG, ale prawidłową czynnością skurczową w czasie maksymalnego obciążenia wynik DSE uznawano za ujemny i takie osoby stanowiły część badanej grupy.

Punkty końcowe i definicje

Poszczególnymi ocenianymi poważnymi niepożądanymi incydentami sercowymi (MACE, *major adverse cardiac events*) były zgony z przyczyn sercowych, zawały serca niezakończzone zgonem oraz rewaskularyzacje. Określano zarówno występowanie poszczególnych punktów końcowych, jak i łączną obecność MACE wszystkich trzech rodzajów. Pacjentów obserwowano również pod kątem występowania niestabilnej dławicy piersiowej. Czas obserwacji, w którym oceniano te wyniki leczenia, wynosił 36 miesięcy. Zawał serca zdefiniowano jako wzrost aktywności kinazy kreatynowej przekraczający więcej niż 2-krotnie górną granicę normy lub wzrost stężenia troponiny powyżej górnej granicy normy w sytuacji bólu w klatce piersiowej lub innych objawów podmiotowych bądź przedmiotowych wskazujących na niedokrwienie serca. Za zgon sercowy przyjmowano zgon związany z zawałem serca (z uniesieniem lub bez uniesienia odcinka ST), zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca lub dowolnym innym incydem, który uważano za wynikający z przyczyn sercowych, a także nagły zgon sercowy. Rewaskularyzacja obejmowała wszystkie interwencje przezskórne oraz pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Niestabilną dławicę piersiową zdefiniowano jako narastanie bólu w klatce piersiowej, w tym częstsze występowanie epizodów bólu, dłuższy czas ich trwania, zmniejszenie odpowiedzi na leczenie zachowawcze, występowanie epizodów bólu w spoczynku oraz ból w klatce piersiowej *de novo*.

Poszczególne schorzenia zdefiniowano następująco:

- nadciśnienie tętnicze jako udokumentowanie nadciśnienia w wywiadach podczas wizyty w gabinecie lekarskim bądź przyjmowanie przez pacjenta leków hipotensyjnych;
- cukrzyce jako potwierdzenie tego rozpoznania w dokumentacji lekarskiej lub przyjmowanie przez pacjenta leków hipoglikemizujących (do-ustnych bądź insuliny);

Tabela 1. Początkowa charakterystyka pacjentów w grupach z NsubDSE i NmaxDSE

Zmienna	NsubDSE (n = 341) (PMHR < 85%)	NmaxDSE (n = 415) (PMHR ≥ 85%)	Porównanie grup (p)
Wiek (średnia ± SD)	69,4 ± 12,9	73,0 ± 11,1	< 0,0001*
Płeć męska	42,2% (144/341)	40,7% (169/415)	0,68
Wcześniejszy MI	24,6% (84/341)	19,3% (80/415)	0,08
Przebyte CABG	9,7% (33/341)	8,7% (36/415)	0,63
Przebyte PCI	14,7% (50/341)	8,7% (36/415)	0,01*
CAD	32,6% (111/341)	28,0% (116/415)	0,17
Palenie tytoniu	28,4% (97/341)	23,4% (97/415)	0,11
Nadciśnienie tętnicze	91,5% (312/341)	86,3% (358/415)	0,02*
Hipercholesterolemia	52,8% (180/341)	49,6% (206/415)	0,39
Niewydolność serca w wywiadach	22,3% (76/341)	15,9% (66/415)	0,03*
Cukrzyca	39,0% (133/341)	27,7% (115/415)	0,001*
LVEF ≥ 50%	80,6% (275/341)	81,9% (339/414)	0,66
Stosowanie beta-adrenolityków/ /antagonistów wapnia	58,4% (199/341)	39,5% (164/415)	< 0,0001*

*Istotnie statystycznie, $p < 0,05$; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; NmaxDSE (*negative maximal dobutamine stress echocardiography*) — ujemny wynik echokardiograficznej próby dobutaminowej po osiągnięciu maksymalnego obciążenia; NsubDSE (*negative submaximal dobutamine stress echocardiography*) — ujemny wynik echokardiograficznej próby dobutaminowej w warunkach submaksymalnego obciążenia; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokórna interwencja wieńcowa; PMHR (*predicted maximal heart rate*) — przewidywana maksymalna częstość rytmu serca; SD (*standards deviation*) — odchylenie standardowe

- hipercholesterolemię jako udokumentowanie hiperlipidemii w dokumentacji lekarskiej lub przyjmowanie przez pacjenta leków hipolipemizujących;
- niewydolność serca jako potwierdzenie w dokumentacji lekarskiej skurczowej lub rozkurczowej niewydolności serca w wywiadach i/lub wartość LVEF poniżej 50%;
- chorobę wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) jako przeżyty zawał serca, dławicę piersiową lub przeszłokórna interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) bądź CABG w wywiadach.

Badanie zaakceptowała miejscowa Komisja Bioetyczna, a wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w tym projekcie.

Analiza statystyczna

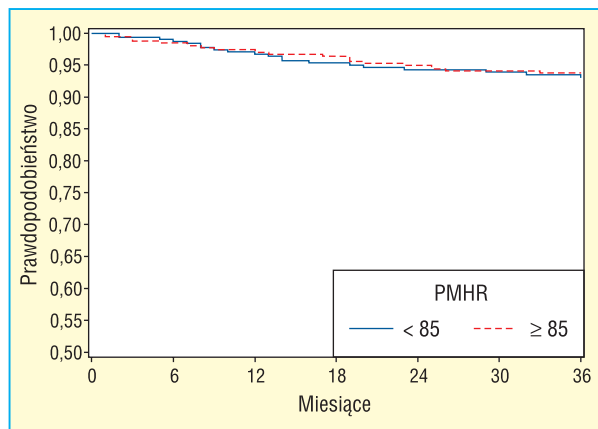
Przeprowadzono analizę opisową, porównując początkową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów z NmaxDSE ($\geq 85\%$ PMHR) i NsubDSE ($< 85\%$ PMHR). Posłużono się testem t -Studenta dla dwóch prób niezależnych w przypadku zmiennych ciągłych oraz testem χ^2 w przypadku zmiennych skategoryzowanych. Za pomocą analizy Kaplana-Meiera skonstruowano krzywe przeżycia bez incydentu dla poszczególnych głównych klinicznych punktów końcowych (zawał serca niezakończony zgonem, zgon sercowy, rewaskularyzacja)

oraz wszystkich MACE ocenianych łącznie. Posłużono się analizą regresji Coxa w celu określenia wskaźników predykcyjnych zgonów sercowych i zawałów serca niezakończonych zgonem w grupach z NmaxDSE i NsubDSE. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono, wykorzystując oprogramowanie SAS (wersja 8.2).

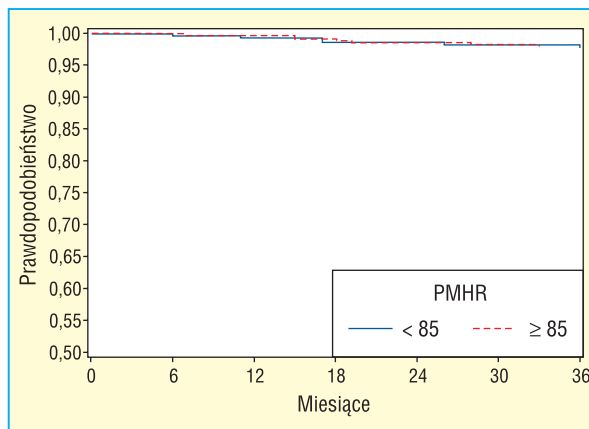
Wyniki

Charakterystyka pacjentów

Łącznie w okresie objętym badaniem ujemny wynik DSE uzyskano u 756 osób, w tym NsubDSE u 341 pacjentów (45%), którzy stanowili zasadniczą ocenianą populację. Średni wiek w całej grupie wynosił $71,4 \pm 2,1$ roku, a średni czas obserwacji $39,0 \pm 18$ miesięcy. Czynność lewej komory była zachowana u około 80% pacjentów w obu grupach z ujemnym wynikiem DSE (NmaxDSE i NsubDSE) (tab. 1). Osoby z NsubDSE były młodsze, częściej stwierdzano u nich cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca w wywiadach oraz wcześniejszą interwencję przeszłokórna, a ponadto częściej otrzymywały beta-adrenolityki lub leki z grupy antagonistów wapnia (tab. 1). Głównymi wskazaniami do DSE były: ocena bólu w klatce piersiowej, ocena przed operacją oraz diagnostyka CAD. Przyczyny przerwania DSE obejmowały ukończenie protokołu oraz uzyskanie maksymalnej częstości rytmu



Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez zawału serca niezakończonego zgonem w zależności od uzyskania lub nieuzyskania co najmniej 85% przewidywanej maksymalnej częstości rytmu serca (PMHR) u pacjentów z ujemnym wynikiem echokardiograficznej próby dobutaminowej; $p = 0,84$ w teście log rank

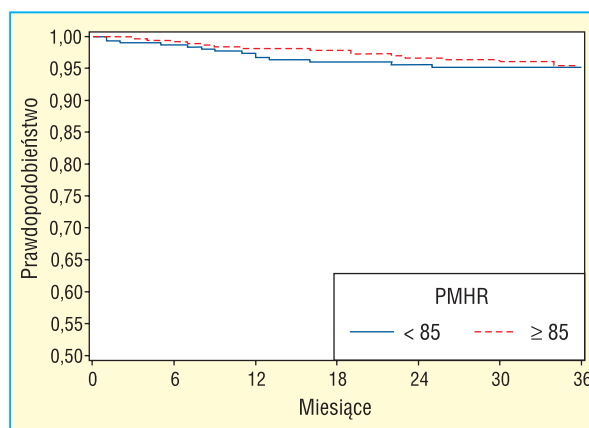


Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez zgonu sercowego w zależności od uzyskania lub nieuzyskania co najmniej 85% przewidywanej maksymalnej częstości rytmu serca (PMHR) u pacjentów z ujemnym wynikiem echokardiograficznej próby dobutaminowej; $p = 0,88$ w teście log rank

serca. Maksymalne dawki dobutaminy stosowane w czasie badania wynosiły: mniej niż $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u 4 pacjentów, $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u 33, $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ u 61 oraz $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u 238 chorych. Informacji na temat maksymalnej podawanej dawki brakowało w wynikach badań u 5 osób. Około połowie (48%) pacjentów z NsubDSE podano atropinę zgodnie z przyjętym protokołem DSE. Średni iloczyn skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca był istotnie mniejszy w grupie z NsubDSE niż w grupie z NmaxDSE ($16\,473 \pm 4901$ vs. $19\,230 \pm 4648$; $p < 0,0001$), podobnie jak średnia maksymalna częstość rytmu serca ($110,9 \pm 19,1$ vs. $136,6 \pm 11,3$ uderzeń na minutę; $p < 0,0001$).

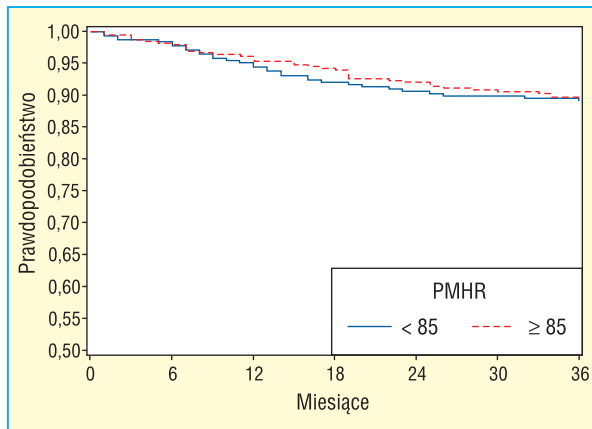
Wyniki leczenia

Na rycinach 1–3 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżywalności bez zawału serca niezakończonego zgonem (po 36 miesiącach: 93% vs. 94%; $p = 0,84$), zgonu sercowego (98% vs. 98%; $p = 0,88$) oraz dowolnej rewaskularyzacji (95% vs. 96%; $p = 0,54$) w grupach z NsubDSE i NmaxDSE. Łączne przeżycie bez MACE w obu grupach także nie różniło się istotnie po 36 miesiącach (89% vs. 90%; $p = 0,81$) (ryc. 4). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania incydentów między pacjentami z NsubDSE, których podzielono na podgrupy w zależności od uzyskanej częstości rytmu serca (< 70% PMHR vs. 70–84% PMHR). W tej analizie przeżycie bez zawału serca niezakończonego zgonem wyniosło odpowiednio 92% w porównaniu z 93% ($p = 0,83$), przeżycie bez zgonu ser-



Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez rewaskularyzacji w zależności od uzyskania lub nieuzyskania co najmniej 85% przewidywanej maksymalnej częstości rytmu serca (PMHR) u pacjentów z ujemnym wynikiem echokardiograficznej próby dobutaminowej; $p = 0,54$ w teście log rank

cowego 98% w porównaniu z 98% ($p = 0,36$), a przeżycie bez rewaskularyzacji 97% w porównaniu z 94% ($p = 0,94$). Kiedy pacjentów z NsubDSE podzielono na dwie podgrupy w zależności od uzyskania iloczynu skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca mniejszego niż 15 000 lub wynoszącego co najmniej 15 000, również stwierdzono podobną częstość zawałów serca niezakończonych zgonem, zgonów sercowych i rewaskularyzacji oraz łączną częstość występowania MACE w obu podgrupach



Rycina 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez żadnego poważnego niepożądanego incydentu sercowego w zależności od uzyskania lub nieuzyskania co najmniej 85% przewidywanej maksymalnej częstości rytmu serca (PMHR) u pacjentów z ujemnym wynikiem echokardiograficznej próby dobutaminowej; $p = 0,81$ w teście log rank

po 36 miesiącach (przeżycie bez zawału serca niezakończony zgonem 94% vs. 92%, $p = 0,30$; przeżycie bez zgonu sercowego 98% vs. 98%, $p = 0,72$; przeżycie bez rewaskularyzacji 93% vs. 97%, $p = 0,16$).

W czasie obserwacji odnotowano łącznie 34 zgony z wszystkich przyczyn. Zarówno w grupie z NsubDSE, jak i w grupie z NmaxDSE przeprowadzono analizę regresji Coxa w celu identyfikacji wskaźników predykcyjnych „twardych” MACE (zgonów sercowych i zawałów serca niezakończonych

nych zgonem). W grupie z NmaxDSE czynnikami predykcyjnymi incydentów były: starszy wiek, płeć męska oraz niewydolność serca i CAD w wywiadach, natomiast w grupie z NsubDSE — cukrzyca w wywiadach oraz LVEF przekraczająca lub równa 50%.

Przeprowadzono porównawczą analizę obu grup ($\geq 85\%$ lub $< 85\%$ PMHR) obejmującą pacjentów, u których wystąpił incydent sercowy (zgon sercowy lub zawał serca niezakończony zgonem). Nieosiągnięcie co najmniej 85% PMHR było bardziej prawdopodobne wśród młodszych pacjentów (średni wiek odpowiednio $69,8 \pm 14,8$ roku vs. $76,6 \pm 8,7$ roku; $p = 0,02$), a także wśród chorych na cukrzycę (odsetek pacjentów z cukrzycą 63,0% vs. 32,4%; $p = 0,015$).

Dyskusja

W badaniu wykazano, że niezależnie od uzyskanej procentowej wartości PMHR lub iloczynu skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca wśród pacjentów z NsubDSE częstość występowania MACE w ciągu 36-miesięcznej obserwacji nie była większa niż wśród osób z NmaxDSE. Wydaje się, że jeżeli odpowiedź skurczowa na dobutaminę jest prawidłowa, to u tych chorych częstość występowania MACE (zgon, zawał serca niezakończony zgonem) w 36-miesięcznej obserwacji jest bardzo mała. Odrębną populacją pacjentów wydają się natomiast stanowić chorzy na cukrzycę, u których rokowanie było gorsze, częstość występowania MACE większa, a uzyskanie NsubDSE bardziej prawdopodobne (tab. 2).

Tabela 2. Wyniki analizy regresji Coxa w odniesieniu do przewidywania incydentów sercowych (zgon sercowy lub zawał serca niezakończony zgonem) u pacjentów z NsubDSE

Zmienna	p w analizie jednoziennej	p w analizie wieloziennej	Iloraz hazardu w analizie wieloziennej	Granice 95% przedziału ufności dla ilorazu hazardu	
Wiek	0,907	0,820	1,004	0,973	1,035
Płeć męska	0,251	0,266	1,570	0,710	3,470
MI/CABG/PCI/CAD w wywiadach	0,494	0,632	0,807	0,336	1,938
Palenie tytoniu	0,557	0,621	1,240	0,530	2,900
Nadciśnienie tętnicze	0,496	0,656	1,596	0,205	12,429
Hipercholesterolemia	0,958	0,951	1,026	0,462	2,277
Niewydolność serca w wywiadach	0,069	0,310	1,569	0,657	3,748
Cukrzyca	0,009*	0,005*	3,209	1,436	7,173
LVEF $\geq 50\%$	0,022*	0,035*	0,379	0,154	0,933
Stosowanie beta-adrenolityków/ /antagonistów wapnia	0,934	0,990	1,005	0,455	2,222

*Istotne statystycznie, $p < 0,05$; CABG (coronary artery bypass grafting) — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD (coronary artery disease) — choroba wieńcowa; LVEF (left ventricular ejection fraction) — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI (myocardial infarction) — zawał serca; NsubDSE (negative submaximal dobutamine stress echocardiography) — ujemny wynik echokardiograficznej próby dobutaminowej w warunkach submaksymalnego obciążenia; PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszczepna interwencja wieńcowa

Ważnym aspektem opisanego badania, który wymaga uwzględnienia przy formułowaniu wniosków, jest to, że u 80,6% pacjentów z NsubDSE i 81,9% osób z NmaxDSE stwierdzono prawidłową LVEF. Ponieważ LVEF jest bardzo silnym wskaźnikiem predykcyjnym umieralności z przyczyn sercowych wśród pacjentów z CAD [8], nie jest zaskakujące, że oszacowana roczna częstość zgonów sercowych zarówno w grupie z NsubDSE, jak i w grupie z NmaxDSE wyniosła około 0,6%, a 3-letnia — 2%, co jest wartością zbliżoną do uzyskanej w uprzednio publikowanych pracach [9–11]. W niniejszym badaniu częstość występowania zawałów serca nieprowadzących do zgonu wyniosła w obu grupach 6–7% w ciągu 36 miesięcy, co daje oszacowaną roczną częstość występowania tych incydentów wynoszącą 2%, która także jest wartością zbliżoną do podawanej we wcześniejszych publikacjach dotyczących DSE [9–13]. Również częstość rewaskularyzacji była podobnie mała w czasie 3-letniej obserwacji (4–5% w obu grupach, różnica nieistotna statystycznie). Zdaniem autorów przyczyną, dla której LVEF przekraczająca 50% okazała się wskaźnikiem predykcyjnym incydentów sercowych w analizie wielozmiennej, był prawdopodobnie zakłócający wpływ dużego odsetka pacjentów z prawidłową LVEF w całej badanej populacji.

Ballad i wsp. [5] poinformowali, że u pacjentów z NsubDSE częstość występowania niepomysłnych incydentów sercowych w 28-miesięcznej obserwacji była podobna jak u osób z dodatnim wynikiem DSE. W tym badaniu częstość występowania incydentów sercowych w grupie z NsubDSE wyniosła 31% w porównaniu z 36% w grupie z dodatnim wynikiem DSE ($p = \text{NS}$) i na tej podstawie autorzy stwierdzili, że NsubDSE należy uważać za wynik niediagnostyczny, który wymaga dalszej oceny. Główne różnice między tamtym badaniem a opisanym w niniejszej pracy polegały na tym, że Ballad i wsp. oceniali populację znacznie większego ryzyka (charakteryzującą się większą częstością występowania CAD oraz wcześniejszych PCI i CABG), że znacznie częściej występującą dysfunkcją lewej komory (56% osób), z której wyłączano pacjentów otrzymujących beta-adrenolityki, a wszystkie te czynniki powodują, że obu badań nie można ze sobą porównywać.

Inne badanie dotyczyło DSE i niewydolności chronotropowej (zdefiniowanej jako osiągnięcie $< 85\%$ PMHR) u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych. Chaowalit i wsp. [6] wykazali, że uzyskanie NsubDSE wiązało się w tej grupie z większą umieralnością ogólną i chorobowością z przyczyn sercowo-naczyniowych, co nie jest zaskakujące, ponie-

waż ci pacjenci z istotną chorobą tętnic obwodowych stanowili grupę dużego ryzyka [14]. W tym badaniu nie oceniano jednak umieralności z przyczyn sercowych jako jednego z punktów końcowych i badano wybraną populację dużego ryzyka, która różniła się istotnie od osób ocenianych w niniejszym badaniu.

Wyniki uzyskane przez autorów niniejszej pracy dowodzą, że pomimo stosowania beta-adrenolityków lub antagonistów wapnia rokowanie u pacjentów z NsubDSE jest podobne do rokowania u chorych z NmaxDSE. We wcześniejszych badaniach wykazano również, że beta-adrenolityki zmniejszają reakcję niedokrwienną u osób poddawanych DSE, zwłaszcza jeżeli stopień zwężenia tętnicy wieńcowej nie jest zbyt duży [15]. Mimo że przerywanie podawania beta-adrenolityku przed badaniem obciążeniowym byłoby idealne pod względem maksymalizacji szans uzyskania docelowej częstości rytmu serca, wielu lekarzy kierujących pacjentów na DSE niechętnie odstawia ten lek. W ośrodku, w którym pracują autorzy niniejszej pracy, przerywanie podawania beta-adrenolityków lub antagonistów wapnia zwalniających czynność komór przed badaniem obciążeniowym nie jest rutynowym postępowaniem. Ta praktyka jest zgodna z innymi badaniami [16–18]. Opublikowane dane wskazujące na bezpieczeństwo, praktyczne możliwości oraz zwiększanie dokładności diagnostycznej DSE przez dodatkowe podawanie atropiny w czasie badania mogą powodować, że lekarze mniej chętnie rutynowo przerywają podawanie leków hamujących przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym. W niniejszym badaniu atropinę zastosowano u około 48% pacjentów. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że ponad połowa osób, u których uzyskano NsubDSE, otrzymywała leki hamujące przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym (58% pacjentów leczono beta-adrenolitykami lub antagonistami wapnia nienależącymi do grupy pochodnych dihydropirydyny).

Rasa a echokardiograficzna próba dobutaminowa

Okolo połowę populacji ocenianej w niniejszym badaniu stanowili Amerykanie pochodzenia afrykańskiego (421/801, 50%), a jak wynika z niedawno przeprowadzonego przez tych samych autorów badania dotyczącego pacjentów z ujemnym wynikiem DSE [19], wśród Amerykanów pochodzenia afrykańskiego obserwuje się większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (92% vs. 86%; $p = 0,01$) i przerostu lewej komory (71% vs. 50%; $p < 0,001$) niż u osób rasy białej. Ocena ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca w czasie obciążenia wykazała, że u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego

Tabela 3. Wyniki analizy regresji Coxa w odniesieniu do przewidywania incydentów sercowych (zgon sercowy lub zawał serca niezakończony zgonem) u pacjentów z NmaxDSE

Zmienna	p w analizie jednoziennej	p w analizie wieloziennej	Iloraz hazardu w analizie wieloziennej	Granice 95% przedziału ufności dla ilorazu hazardu	
Wiek	0,027*	0,068	1,033	0,998	1,070
Płeć męska	0,047*	0,298	1,453	0,719	2,935
MI/CABG/PCI/CAD w wywiadach	< 0,001*	0,022*	2,427	1,135	5,189
Palenie tytoniu	0,393	0,584	1,236	0,579	2,637
Nadciśnienie tętnicze	0,482	0,842	1,135	0,327	3,936
Hipercholesterolemia	0,801	0,466	0,774	0,389	1,540
Niewydolność serca w wywiadach	0,049*	0,525	1,327	0,555	3,178
Cukrzyca	0,566	0,897	1,049	0,511	2,151
LVEF \geq 50%	0,100	0,920	0,957	0,404	2,265
Stosowanie beta-adrenolityków/ /antagonistów wapnia	0,262	0,583	1,212	0,611	2,406

*Istotne statystycznie, $p < 0,05$; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; NmaxDSE (*negative maximal dobutamine stress echocardiography*) — ujemny wynik echokardiograficznej próby dobutaminowej po osiągnięciu maksymalnego obciążenia; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokoronarna interwencja wieńcowa

częściej występowała reakcja presyjna (17% vs. 4%; $p < 0,001$), a u mniejszego odsetka tych chorych osiągnęto docelową częstość rytmu serca (50% vs. 60%; $p = 0,003$) mimo podobnej częstości stosowania leków hamujących przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym (50% vs. 51%; $p = 0,746$). Wykazano, że większa częstość występowania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego prowadzi do dysfunkcji naczyń na poziomie mikrokrążenia. Dlatego też autorzy postulują, że różnice rasowe mogą tłumaczyć większą częstość uzyskiwania submaksymalnego obciążenia podczas DSE w badanej przez nich populacji. Zagadnienie dotyczące roli czynników zależnych od rasy we wrażliwości receptorów beta-adrenergicznych oraz odpowiedzi na bodźce chronotropowe zasługuje na przeprowadzenie dalszych badań, między innymi z uwzględnieniem farmakogenetyki odpowiedzi na dobutaminę u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego i pacjentów rasy białej.

Pomimo wielu dowodów wskazujących na to, że słaba wydolność fizyczna wiąże się z częstszym występowaniem niepomyślnych wyników leczenia, niewydolność chronotropowa stwierdzona podczas DSE w warunkach stosowania leków hamujących przewodzenie w łączu przedsionkowo-komorowym niekoniecznie musi oznaczać słabą wydolność fizyczną oraz niekorzystne rokowanie. Jak wykazano wcześniej, uzyskanie submaksymalnego obciążenia podczas DSE u osób leczonych beta-adrenolitykami

może po prostu odzwierciedlać terapeutyczne zwolnienie czynności serca przez te leki [7].

Istnieje możliwość, że uzyskanie NsubDSE może prowadzić do przeoczenia CAD i niedoszacowania nasilenia niedokrwienia ze względu na zmniejszenie czułości metody, wynikające z uzyskania submaksymalnej częstości rytmu serca. Autorzy uważają, że była to przyczyna obserwowanej w ich badaniu tendencji do dużej częstości występowania niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca nieprowadzącego do zgonu. W tabelach 2 i 3 przedstawiono czynniki predykcyjne incydentów sercowych (zgonów sercowych i zawałów serca niezakończonych zgonem) w grupach z NsubDSE i NmaxDSE, które zidentyfikowano w analizie regresji Coxa. Jak przedstawiono w tabeli 2, czynnikami predykcyjnymi incydentów sercowych w grupie z NsubDSE były cukrzyca i LVEF przekraczająca lub równa 50%.

Cukrzyca a echokardiograficzna próba dobutaminowa

W niniejszym badaniu prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu sercowego u chorych na cukrzycę było zwiększone pomimo negatywnego wyniku DSE, co jest zgodne z wcześniejszym piśmiennictwem [20]. Nie jest to zaskakujące w kontekście znanego zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z cukrzycą (którą uważa się za stan związany z takim samym ryzykiem jak CAD), zwłaszcza jeżeli udokumentowano obecność zmian

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów w obu grupach, u których wystąpił zgon sercowy lub zawał serca niezakończony zgonem

Zmienna	PMHR < 85% (n = 27)	PMHR ≥ 85% (n = 37)	p
Cukrzyca	17 (63,0%)	12 (32,4%)	0,015*
Nadciśnienie tętnicze	26 (96,3%)	34 (91,9%)	0,632
Hipercholesterolemia	15 (55,6%)	20 (54,1%)	0,905
Palenie tytoniu	9 (33,3%)	11 (29,7%)	0,759
MI/CABG/PCI/CAD w wywiadach	12 (44,4%)	22 (59,5%)	0,235
Wiek	69,0 ± 14,8	76,6 ± 8,7	0,022*
Płeć męska	14 (51,9%)	20 (54,1%)	0,862
Rasa czarna	19 (79,2%)	24 (64,9%)	0,232
Leczenie beta-adrenolitykiem	13 (48,1%)	13 (35,1%)	0,295
Leczenie antagonistą wapnia	7 (25,9%)	8 (21,6%)	0,688
Zaburzenia czynności skurczowej w spoczynku	10 (37,0%)	12 (32,4%)	0,702
LVEF ≥ 50%	18 (66,7%)	27 (73,0%)	0,586
Niedokrwienne zmiany w elektrokardiogramie	4 (14,8%)	1 (2,7%)	0,153

*Istotnie statystycznie, $p < 0,05$; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszskórna interwencja wieńcowa; PMHR (*predicted maximal heart rate*) — przewidywana maksymalna częstość rytmu serca

w tętnicach wieńcowych [21–23]. W analizie wielozmiennej przeprowadzonej w niniejszym badaniu wykazano, że cukrzyca była istotnym wskaźnikiem predykcijnym incydentów sercowych w grupie z NsubDSE (tab. 2). Ponadto, w tej grupie dużego ryzyka bardziej prawdopodobne było osiągnięcie submaksymalnego obciążenia podczas DSE (< 85% PMHR) (tab. 1). Również wśród pacjentów, u których wystąpił zgon sercowy lub zawał serca nieprowadzący do zgonu, chorzy na cukrzycę mieli mniejszą szansę uzyskania co najmniej 85% PMHR (tab. 4). Wyniki niniejszego badania podkreślają trudność efektywnej stratyfikacji ryzyka na podstawie NsubDSE u chorych na cukrzycę. Taki wynik DSE w tej podgrupie pacjentów należy zatem traktować jako niekonkluzywny i skłaniać do dalszej, definitywnej diagnostyki CAD za pomocą alternatywnych metod.

Ograniczenia badania

Niniejsze badanie miało słabości typowe dla analizy retrospektywnej, w której możliwe są błędy wynikające z niedokładności dokumentacji i niepełnej obserwacji. Trudność z odróżnieniem rzeczywistej niestabilnej dławicy piersiowej od hospitalizacji z powodu bólu w klatce piersiowej niewynikającego z przyczyn sercowych na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej mogła być również czynnikiem, który przyczynił się do dużej częstości występowania niestabilnej dławicy piersiowej

w badanej populacji. Chorzy, u których przeprowadzono bardzo wczesną rewaskularyzację (w ciągu < 2 miesięcy), po uzyskaniu ujemnego wyniku DSE byli wyłączani z badania, a więc nie można odnieść się do tej grupy pacjentów. Nie przeprowadzono ilościowej oceny czynności skurczowej, a ocena echokardiogramów miała charakter wizualny i dokonywało ją wiele osób interpretujących badania echokardiograficzne, a nie pojedyncza osoba.

Wnioski

W niniejszym badaniu wykazano, że NsubDSE wiąże się z małą częstością występowania MACE w 36-miesięcznej obserwacji, niezależnie od uzyskanej częstości rytmu serca lub wartości produktu podwójnego (iloczynu skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca). Ponieważ u większości pacjentów w tym badaniu LVEF w spoczynku była prawidłowa, na podstawie uzyskanych wyników można sądzić, że jeżeli nie ma innych wskazań klinicznych, to u osób z NsubDSE i prawidłową LVEF w spoczynku nie ma potrzeby wykonywania dalszej diagnostyki, a wystarczającym postępowaniem jest ścisła obserwacja w połączeniu z kontynuacją strategii agresywnej modyfikacji czynników ryzyka. Wyjątek stanowią chorzy na cukrzycę, u których NsubDSE należy uważać za wynik niekonkluzywny i w zależności od wskazań klinicznych prowadzić dalszą diagnostykę choroby wieńcowej.

Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Część tych badań przedstawiono podczas Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (*American Society of Echocardiography Scientific Sessions*) w czerwcu 2005 roku w Bostonie oraz w czerwcu 2006 roku w Baltimore. Dr Patel i dr Srivastava przyczynili się w jednakowym stopniu do opracowania niniejszego manuskryptu.

Piśmiennictwo

1. Kamaran M., Teague S.M., Finkelhor R.S. i wsp. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients referred because of suspected coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 887–891.
2. Poldermans D., Fioretti P.M., Boersma E. i wsp. Long-term prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography in 1737 patients with known or suspected coronary artery disease: A single-center experience. *Circulation* 1999; 99: 757–762.
3. Steinberg E.H., Madmon L., Patel C.P. i wsp. Long-term prognostic significance of dobutamine echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: results of a 5-year follow-up study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 969–973.
4. Lauer M.S., Okin P.M., Larson M.G. i wsp. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 1520–1526.
5. Ballal R.S., Secknus M.A., Mehta R. i wsp. Cardiac outcomes in coronary patients with submaximum dobutamine stress echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 725–729.
6. Chaowalit N., Maalouf J.F., Rooke T.W. i wsp. Prognostic significance of chronotropic response to dobutamine stress echocardiography in patients with peripheral arterial disease. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1523–1528.
7. Labib S.B., Goldstein M., Kinnunen P.M. i wsp. Cardiac events in patients with negative maximal versus negative submaximal dobutamine echocardiograms undergoing noncardiac surgery: Importance of resting wall motion abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 82–87.
8. Bonow R.O. Prognostic assessment in coronary artery disease: Role of radionuclide angiography. *J. Nucl. Cardiol.* 1994; 1: 280–291.
9. Marwick T.H., Case C., Sawada S. i wsp. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 754–760.
10. Schinkel A.F., Bax J.J., Elhendy A. i wsp. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography compared with myocardial perfusion scanning in patients unable to perform exercise tests. *Am. J. Med.* 2004; 117: 1–9.
11. Sozzi F.B., Elhendy A., Roelandt J.R. i wsp. Long-term prognosis after normal dobutamine stress echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 1267–1270.
12. Elhendy A., Schinkel A.F., Bax J.J. i wsp. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with normal left ventricular systolic function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004; 17: 739–743.
13. Tsutsui J.M., Elhendy A., Anderson J.R. i wsp. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 1444–1450.
14. Hertzner N.R., Beven E.G., Young J.R. i wsp. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann. Surg.* 1984; 199: 223–233.
15. Chen L., Ma L., de Prada V.A. i wsp. Effects of beta-blockade and atropine on ischemic responses in left ventricular regions subtending coronary stenosis during dobutamine stress echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1866–1876.
16. Iliceto S., Galiuto L., Marangelli V. i wsp. Clinical use of stress echocardiography: Factors affecting diagnostic accuracy. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 672–680.
17. McNeill A.J., Fioretti P.M., el-Said S.M. i wsp. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 41–46.
18. Sawada S.G., Segar D.S., Ryan T. i wsp. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605–1614.
19. Srivastava A., Patel S., Lingam N., Jacobsen G., Ananthasubramaniam K. Long term outcomes following negative dobutamine stress echocardiography in African Americans compared to Caucasians. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007; 20: 739–743 (streszczenie).
20. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S. i wsp. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1354–1361.
21. Berry C., Tardif J.C., Bourassa M.G. Coronary heart disease in patients with diabetes: Part I: Recent advances in prevention and noninvasive management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 631–642.
22. Ryden L., Standl E., Bartnik M. i wsp. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
23. Cortigiani L., Bigi R., Sicari R., Landi P., Bovenzi F., Picano E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic and nondiabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 605–610.